

509, 388.

Rec'd I PTO 27 SEP 2004

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 octobre 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/080025 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/06,
47/02, 31/785, A61P 17/00

HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00948

(22) Date de dépôt international : 26 mars 2003 (26.03.2003)

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03729 26 mars 2002 (26.03.2002) FR

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii)) pour la désignation suivante US
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AG IN-
NOVATIONS PHARMA [FR/FR]; 7, rue Edouard Bar-
dinet, F-33560 Sainte Eulalie (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : AUZERIE,
Jack [FR/FR]; 7, rue Edouard Bardinet, F-33560 Sainte-
Eulalie (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(74) Mandataire : POUCHUCQ, Bernard; Aquinov, 12, rue
Condorcet, F-33150 Cenon (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 03/080025 A1

(54) Title: TOPICAL COMPOSITION BASED ON ION-EXCHANGE RESINS, IN PARTICULAR FOR TREATING ERYTHE-
MAS

(54) Titre : COMPOSITION TOPIQUE A BASE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS, NOTAMMENT POUR LE TRAITE-
MENT DES ERYTHEMES

(57) Abstract: The invention concerns a topical composition in particular for treating erythemas, characterized in that it comprises
at least one ion-exchange resin such as colestyramine and at least one substance containing buffer properties.

(57) Abrégé : L'objet de l'invention est une composition topique notamment pour le traitement des érythèmes, caractérisée en ce
qu'elle inclut au moins une résine échangeuse d'ions telle que la colestyramine et au moins une substance douée de propriétés tam-
pon.

1

COMPOSITION TOPIQUE A BASE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES ERYTHEMES

La présente invention concerne une composition topique à base de résines échangeuses d'ions comme la colestyramine, notamment pour le traitement des érythèmes fessiers en pédiatrie.

Les diarrhées aiguës qui affectent de nombreux enfants, plus particulièrement
5 les enfants de moins de cinq ans, nécessitent souvent un traitement pour éviter des surinfections et pour soulager les enfants de la douleur et des démangeaisons engendrées.

En effet, les épisodes diarrhéiques aigus provoquent des troubles dermatologiques notamment des lésions cutanées difficiles à cicatriser.

10 Un des facteurs qui initie ce type de troubles dermatologiques est la défécation des sels biliaires qui sont ensuite au contact intime avec la peau.

Tout d'abord, ces sels biliaires qui sont des acides abaissent le pH cutané et induisent l'érythème.

Ensuite, ces sels biliaires ont des propriétés tensioactives, si bien que la couche
15 de sébum qui est naturellement protectrice, est éliminée.

Afin de lutter contre ces affections, on peut agir :

1/ d'une part avec des traitements par voie orale, notamment la prise :

- d'antibiotiques,
- de ferments lactiques,
- 20 - d'opiacés, notamment le lopéramide,

- principes actifs à activité anti-sécrétoire, comme le produit commercial Tiorfan, et

- d'argiles, commercialisées sous les dénominations Smecta ou Actapulgit.2/
d'autre part avec application d'une crème ou pommade, notamment :

5 - celles connues sous les dénominations commerciales Jonctum, Madécassol, Mytosil,

- celles incluant des dermocorticoïdes associés ou non à des antibiotiques.

De telles préparations sont dites à activité trophique ou protectrice.

Les résultats sont peu satisfaisants car la barrière occlusive créée peut
10 participer à une surinfection de la plaie par apparition d'une flore bactérienne anaérobie.

De plus, ces préparations ne neutralisent pas l'acidité des sels biliaires.

Ces traitements connus ne donnent donc pas satisfaction.

Notamment la colestyramine est une résine basique synthétique échangeuse
15 d'anions qui présente une forte affinité pour les sels biliaires et forment avec eux un complexe insoluble. On sait que 1 gramme de colestyramine peut absorber jusqu'à deux grammes de sels biliaires. C'est une poudre hygroscopique fine de couleur blanche, quasiment insoluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther. Dans une solution à 1 %, le pH est compris entre 4 et 6.

20 Un médicament dont la dénomination commerciale est le Questran, est indiqué pour le traitement des hypercholestérolémies.

Cette poudre permet d'absorber les sels biliaires présents dans le tractus gastro-intestinal. On peut ainsi prévenir la formation de calculs et diminuer les triglycérides circulants.

25 La présente invention concerne une composition incluant au moins une résine échangeuse d'ions, notamment la colestyramine ainsi qu'un régulateur de pH.

En effet, de façon tout à fait pertinente, le régulateur permet d'augmenter le pH pour permettre une absorption optimisée des sels biliaires par les résines échangeuses d'ions.

C'est ainsi qu'un pH compris entre 4 et 8, de préférence voisin de 6, est adapté.

- 5 La composition selon la présente invention est maintenant décrite à l'aide d'exemples particuliers non limitatifs.

Une composition de base selon la présente invention comprend les éléments suivants :

- 30 % en poids de colestyramine,
- 10 - 30 % en poids d'hydroxyde d'aluminium,
- 30 % en poids hydroxyde de magnésium, et
- 10 % d'eau

Cette composition conduit à une pâte épaisse.

Des essais sont conduits sur des sujets ayant comme affection une dermatite

- 15 secondaire :

- à une gastro-entérite infectieuse,
- au syndrome d'intestin grêle court, et
- à une entéocolite nécrotique néonatale.

La pâte épaisse à base de colestyramine est appliquée 4 fois par jour sur la zone

- 20 correspondant sensiblement à la zone couverte par une couche culotte.

L'observation médicale est conduite à chaque application.

On note une régression des lésions au bout de 2 à 7 jours.

Ainsi la composition permet un rééquilibrage physiologique local suite à l'apparition de la dermite irritative.

- 25 Les régulateurs de pH peuvent être choisis aussi parmi :

le phosphate monopotassique, le phosphate disodique, l'acétate de sodium, l'acétate d'ammonium, le citrate de sodium, l'acide citrique, le tétraborate de disodium, l'acide borique, les acides aminés comme la lysine, la leucine, l'alanine, le

parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le benzoate de sodium.

Plus généralement, on peut retenir les substances douées de propriétés tampon.

- 5 Des exemples de formulations galéniques sous forme de crèmes ou de talc sont indiquées ci-après.

1 / Crème avec des proportions variables de colestyramine :

COMPOSANTS	FONCTION	Quantité %	Quantité %	Quantité %
Colestyramine	Adsorbant	5,000	10,000	15,000
Labrafil M1944CS	Phase huileuse	3,000	3,000	3,000
Vaseline blanche	Phase huileuse	3,000	3,000	3,000
Tefose 63	Tensioactif	10,000	10,000	10,000
Buthylhydroxyanisol	Antioxydant	0,005	0,005	0,005
Parahydroxybenzoate de méthyle	Conservateur	0,100	0,100	0,100
Parahydroxybenzoate de propyle	Conservateur	0,050	0,050	0,050
Parfum Chèvrefeuille	Parfum	0,500	0,500	0,500
Eau ajustée au pH 9,0 avec NaOH 1N	Régulateur de pH	78,345	73,345	68,345
TOTAL		100,000	100,000	100,000

- 10 Labrafil : nom commercial de macrogolglycérides oléiques

Tefose 63 : nom commercial de PEG-6-32 Stéarate et glycol stéarate.

2/ Crème avec 10 % de colestyramine et du dihydrogénophosphate de sodium :

COMPOSANTS	FONCTION	Quantité %
Colestyramine	Adsorbant	10,000
Vaseline blanche	Phase huileuse	3,000
Labrafil® M1944CS	Phase huileuse	3,000
Tefose 63	Tensioactif	10,000
Buthylhydroxyanisol	Antioxydant	0,005
Parahydroxybenzoate de méthyle	Conservateur	0,100
Parahydroxybenzoate de propyle	Conservateur	0,050
Parfum Chèvrefeuille	Parfum	1,000
Dihydrogénophosphate de sodium	Régulateur de pH	1,000
Eau	Phase aqueuse	71,845
TOTAL		100,000

3/ Talc comprenant 10 % de colestyramine :

COMPOSANTS	FONCTION	Quantité %
Colestyramine	Adsorbant	10
Dihydrogénophosphate de sodium	Régulateur de pH	1
Talc	Diluant	89
TOTAL		100

5 On peut envisager différentes formes galéniques :

- crème,
- gels,
- lotions,
- aérosols,

10 - spray-aérosols

La composition peut aussi être envisagée en application directement sur des supports externes au contact direct des zones à traiter comme les couches culottes pour les nourrissons, enfants et personnes âgées.

REVENDEICATIONS

1. Composition topique notamment pour le traitement des érythèmes, caractérisée en ce qu'elle inclut au moins de la colestyramine comme résine échangeuse d'ions et au moins une substance douée de propriétés tampon.
- 5 2. Composition topique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance douée de propriété tampon est choisie parmi le phosphate monopotassique, le phosphate disodique, l'acétate de sodium, l'acétate d'ammonium, le citrate de sodium, l'acide citrique, le tétraborate de disodium, l'acide borique, les acides aminés comme la lysine, la leucine,
10 l'alanine, le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le benzoate de sodium.
3. Composition topique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un régulateur de pH permettant de conférer à ladite composition un pH compris entre 4 et 8, pour permettre une absorption
15 optimisée des sels biliaires par les résines échangeuses d'ions.
4. Composition topique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le régulateur de pH permet de conférer à ladite composition un pH voisin de 6,0.
5. Composition topique selon l'une quelconque des revendications
20 précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous l'une des différentes formes galéniques, crème, gels, lotions, aérosols ou spray-aérosols.
6. Composition topique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est appliquée directement sur des
25 supports externes au contact direct des zones à traiter.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati Application No

PCT/FR 03/00948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/06 A61K47/02 A61K31/785 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 18316 A (ALCON LAB INC ;SARKAR RUMA (US); SINGH ONKAR N (US); WEINER ALAN L) 6 April 2000 (2000-04-06) page 3, line 15 - line 25 page 7, line 26 -page 8, line 26 page 10, line 27 - line 28 page 15; table 1 ---	1-6
X	WO 01 21209 A (ALCON LAB INC) 29 March 2001 (2001-03-29) page 4, line 29 -page 5, line 24 page 6, line 27 - line 29 page 8; example 1 --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2003

Date of mailing of the international search report

19/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/FR 03/00948

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 2 919 230 A (THURMON FRANCIS M) 29 December 1959 (1959-12-29) column 1, line 41 - line 65 column 4, line 36 - line 60 claim 1</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati application No

PCT/TR 03/00948

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0018316	A	06-04-2000	AU 761785 B2	12-06-2003
			AU 6057199 A	17-04-2000
			BR 9913955 A	12-06-2001
			CA 2345466 A1	06-04-2000
			EP 1115406 A2	18-07-2001
			JP 2003517441 T	27-05-2003
			WO 0018316 A2	06-04-2000
			US 6486208 B1	26-11-2002
WO 0121209	A	29-03-2001	AU 7363700 A	24-04-2001
			BR 0014117 A	14-05-2002
			CA 2391976 A1	29-03-2001
			CN 1374874 T	16-10-2002
			EP 1214094 A1	19-06-2002
			JP 2003509474 T	11-03-2003
			TR 200200724 T2	21-06-2002
			WO 0121209 A1	29-03-2001
			US 2002035154 A1	21-03-2002
US 2919230	A	29-12-1959	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00948

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K9/06 A61K47/02 A61K31/785 A61P17/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 18316 A (ALCON LAB INC ;SARKAR RUMA (US); SINGH ONKAR N (US); WEINER ALAN L) 6 avril 2000 (2000-04-06) page 3, ligne 15 - ligne 25 page 7, ligne 26 -page 8, ligne 26 page 10, ligne 27 - ligne 28 page 15; tableau 1	1-6
X	WO 01 21209 A (ALCON LAB INC) 29 mars 2001 (2001-03-29) page 4, ligne 29 -page 5, ligne 24 page 6, ligne 27 - ligne 29 page 8; exemple 1	1-6
--- -/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">4 août 2003</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">19/08/2003</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Muller, S</div>

BEST AVAILABLE COPY

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/00948

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 2 919 230 A (THURMON FRANCIS M) 29 décembre 1959 (1959-12-29) colonne 1, ligne 41 - ligne 65 colonne 4, ligne 36 - ligne 60 revendication 1 -----</p>	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/TR 03/00948

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0018316	A	06-04-2000	AU 761785 B2	12-06-2003
			AU 6057199 A	17-04-2000
			BR 9913955 A	12-06-2001
			CA 2345466 A1	06-04-2000
			EP 1115406 A2	18-07-2001
			JP 2003517441 T	27-05-2003
			WO 0018316 A2	06-04-2000
			US 6486208 B1	26-11-2002
WO 0121209	A	29-03-2001	AU 7363700 A	24-04-2001
			BR 0014117 A	14-05-2002
			CA 2391976 A1	29-03-2001
			CN 1374874 T	16-10-2002
			EP 1214094 A1	19-06-2002
			JP 2003509474 T	11-03-2003
			TR 200200724 T2	21-06-2002
			WO 0121209 A1	29-03-2001
			US 2002035154 A1	21-03-2002
US 2919230	A	29-12-1959	AUCUN	